

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Roxardio, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roxardio, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### Roxardio 10 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 52,9 mg laktoosi.

#### Roxardio 20 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg rosuvastatiini (rosuvastatiinkaltsiumina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 105,8 mg laktoosi.

INN. *Rosuvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Roxardio 10 mg

Pruunid ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „RSV 10“.

Roxardio 20 mg

Pruunid ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „RSV 20“.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### **Hüperkolesteroleemia ravi**

- Primaarse hüperkolesteroleemia (tüüp IIa, sh heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia) või segatüüpi düslipideemia (tüüp IIb) ravi täiskasvanutel, noorukitel ja üle 6-aastastel lastel lisaks dieedile, juhul kui muudatused dieedis ja teised mittefarmakoloogilised meetmed (nt kehaline aktiivsus, kehakaalu langus) ei anna piisavaid tulemusi.
- Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ravi lisaks dieedile ja muudele vere lipiidisisaldust vähendavatele meetmetele (nt LDL-aferees) või kui nimetatud meetmeid ei saa rakendada.

##### **Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine**

Tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine patsientidel, kellel on suur risk esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkeks (vt lõik 5.1), täiendavalt teistele riskitegureid vähendavatele meetmetele.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne ravi alustamist tuleb patsiendile määrata standardne kolesteroolisisaldust vähendav dieet, mis peab jätkuma ka medikamentoosse ravi ajal. Annus tuleb valida individuaalselt, sõltuvalt ravi eesmärgist ja patsiendi reageerimisest ravile. Arvestada tuleb kehtivaid ravijuhendeid.

Roxardio't võib manustada igal kellaajal, koos toiduga või ilma.

### **Hüperkolesteroleemia ravi**

Soovitatav algannus on 5 mg või 10 mg suukaudselt üks kord ööpäevas nii statiine varem mittesaanud patsientidele kui ka patsientidele, kelle ravimisel on varem kasutatud mõnda teist HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit. Algannust valides tuleb arvesse võtta iga patsiendi kolesteroolisisaldust ning samuti võimalikku riski kõrvaltoimete tekkeks (vt allpool). Vajaduse korral võib nelja nädala pärast suurendada annust ühe annusetaseme võrra (vt lõik 5.1). Et kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel on suurem võrreldes väiksemate annuste kasutamisega (vt lõik 4.8), siis võib annust tiitrida maksimaalse annuseni 40 mg vaid patsientidel, kellel esineb suure kardiovaskulaarse riskiga raske hüperkolesteroleemia (eriti perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid) ning kellele annusest 20 mg ravieesmärgi saavutamiseks ei piisa. Sellisel juhul on vajalik patsientide rutiinne jälgimine (vt lõik 4.4).

40 mg annuse kasutamisel on soovitatav patsiendi jälgimine eriarsti poolt.

### **Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine**

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamise uuringus kasutati annust 20 mg ööpäevas (vt lõik 5.1).

### ***Lapsed***

Laste ravi tohib korraldada ainult eriarst.

#### 6...17-aastased lapsed ja noorukid (Tanneri skaalal <II...V)

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel on tavaline algannus 5 mg ööpäevas.

- Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 6...9-aastastel lastel on tavaline suukaudne annus vahemikus 5...10 mg üks kord ööpäevas. Üle 10 mg annuste ohutust ja efektiivsust ei ole selles patsientide rühmas uuritud.
- Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 10...17-aastastel lastel on tavaline suukaudne annus vahemikus 5...20 mg üks kord ööpäevas. Üle 20 mg annuste ohutust ja efektiivsust ei ole selles patsientide rühmas uuritud.

Annust tuleb tiitrida vastavalt individuaalsele ravivastusele ning taluvusele, arvestades laste ravisoovitusi (vt lõik 4.4). Enne ravi rosuvastatiiniga peavad lapsed ja noorukid alustama standardset kolesterooli alandavat dieeti, mida tuleb jätkata kogu rosuvastatiiniga ravi vältel.

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel piirdub kogemus ainult väikese arvu 8...17-aastaste lastega.

40 mg tablett ei sobi kasutamiseks lastel.

#### Alla 6-aastased lapsed

Ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel lastel pole uuritud. Seetõttu ei ole Roxardio kasutamine alla 6-aastastel lastel soovitatav.

### ***Eakad***

Üle 70-aastastele patsientidele soovitatakse algannusena 5 mg (vt lõik 4.4). Muus osas ei ole eakatel vaja annust kohandada.

### ***Neerukahjustus***

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Soovitatav algannus keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) on 5 mg. 40 mg annus on keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidele vastunäidustatud. Raske neerukahjustusega patsientidel on Roxardio igasuguse annuse kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

### ***Maksakahjustus***

Rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist ei täheldatud maksakahjustusega patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor oli 7 punkti ja vähem. Süsteemse ekspositsiooni suurenemist täheldati aga patsientidel, kellel Child-Pugh' skoor oli 8...9 punkti (vt lõik 5.2). Sellistel patsientidel tuleb ravi määramisel arvesse võtta ka neerufunktsiooni seisundit (vt lõik 4.4). Kogemused patsientidega, kelle Child-Pugh' skoor on rohkem kui 9 punkti, seni puuduvad. Roxardio on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

### ***Rass***

Aasia päritoluga patsientidel on täheldatud ravimi süsteemse ekspositsiooni suurenemist (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Soovitatav algannus aasia päritoluga patsientidele on 5 mg. 40 mg annus on neile patsientidele vastunäidustatud.

### ***Geneetilised polümorfismid***

Teada on kindlat tüüpi geneetilised polümorfismid, mis võivad viia rosuvastatiini ekspositsiooni suurenemiseni (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esinevad teadaolevalt sellised kindlat tüüpi polümorfismid, on soovitatav kasutada rosuvastatiini väiksemat ööpäevast annust.

### ***Müopaatia eelsoodumusega patsiendid***

Patsientidel, kellel on eelsoodumus müopaatia tekkeks, on soovitatav algannus 5 mg (vt lõik 4.4).

Mõnele antud rühma patsientidele on 40 mg annus vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### ***Kaasuv ravi***

Rosuvastatiin on erinevate transportvalkude (nt OATP1B1 ja BCRP) substraat. Müopaatia (sh rabdomüolüüs) risk suureneb rosuvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada rosuvastatiini kontsentratsiooni plasmas koostoimete tõttu nimetatud transportvalkudega (nt tsüklosporiin ja teatud proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviiri kombinatsioonid atasanaviiri, lopinaviiri ja/või tipranaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5). Võimaluse korral tuleb kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist, vajadusel ka rosuvastatiini ravi ajutist katkestamist. Kui nimetatud ravimpreparaatide manustamine koos Roxardio'ga on vältimatu, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse raviga seotud kasu ja riske ning rosuvastatiini annuse kohandamist (vt lõik 4.5).

## **4.3 Vastunäidustused**

Roxardio on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes;
- aktiivne maksahaigus, sealhulgas teadmata põhjusega püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine üle 3 korra võrreldes normväärtuste ülemise piiriga;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min);
- müopaatia;
- samaaegne ravi tsüklosporiiniga;
- rasedus ja rinnaga toitmine ning fertiilses eas naised, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

40 mg annus on vastunäidustatud patsientidele, kellel esinevad soodustavad tegurid müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeks. Soodustavate tegurite hulka kuuluvad:

- keskmise raskusega neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 60 ml/min);

- hüpötüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- ravimi plasmakontsentratsiooni tõstvad tegurid;
- aasia päritolu patsiendid;
- samaaegne fibraatide kasutamine.

(Vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2)

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Toime neerudele

Rosuvastatiini suuremate annuste (eelkõige 40 mg) manustamisel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteinuuriat. Enamikel juhtudel on olnud tegemist mööduva või vahelduva iseloomuga nähtusega, mis ei ole tunnistuseks ägedale või süvenevale neeruhaigusele (vt lõik 4.8). Turuletuleku järel on tõsisest neerudega seotud kõrvaltoimetest teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem. Patsientidel, kelle ööpäevane annus on 40 mg, tuleb kaaluda neerufunktsiooni rutiinse jälgimise vajadust.

##### Toime skeletilihastele

Rosuvastatiini kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis kui annus on olnud > 20 mg, on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, nt müalgiat, müopaatiat ja harvadel juhtudel rabdomüolüüsi. Väga harva on rabdomüolüüsi juhtudest teatatud esetimiibi ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kombinatsiooni kasutamisel. Nimetatud ravimite kombineeritud kasutamisel tuleb olla ettevaatlik, sest ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet (vt lõik 4.5).

Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on turuletuleku järel rosuvastatiini kasutamisega seotud rabdomüolüüsist teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem.

##### *Kreatiinkinaasi määramine vereseerumis*

Tulemuse väärtõlgendamise vältimiseks ei tohi kreatiinkinaasi vereplasmas määrata pärast füüsilist pingutust või mõne teise seisundi korral, millega võib eeldada vastava väärtuse tõusu. Kui enne ravi alustamist rosuvastatiiniga on kreatiinkinaasi väärtus tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle viie korra, tuleb analüüsi korrata 5...7 päeva pärast. Kui ka kordusanalüüsis on väärtus normi ülemise piiriga võrreldes üle viie korra tõusnud, siis ravi alustada ei tohi.

##### *Enne ravi alustamist*

Roxardio't, nagu ka teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid, võib määrata suure ettevaatusega müopaatia/rabdomüolüüsi tekkeriskiga patsientidele. Vastavateks riskiteguriteks loetakse:

- neerukahjustus;
- hüpötüreoidism;
- pärilik lihashaigus isiklikus või perekondlikus anamneesis;
- HMG-CoA reduktaasi inhibiitori või fibraadi poolt tingitud lihaspatoloogia anamneesis;
- alkoholi kuritarvitamine;
- vanus üle 70 eluaasta;
- olukorrad, kus võib ilmned ravimi plasmakontsentratsiooni suurenemine (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.2);
- samaaegne fibraatide kasutamine.

Nimetatud patsientidel tuleb enne ravi alustamist kaaluda ravist tingitud võimalike ohtude ja oodatava kasu vahet. Soovitatav on patsientide kliinilise seisundi rutiinne jälgimine. Kui kreatiinkinaasi väärtus on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle viie korra, siis ei tohi ravi alustada.

##### *Ravi ajal*

Patsiendid peavad arsti kohe teavitama sellest, kui neil tekib seletamatu lihaskrambid, lihaskrambid, eriti kui sellega kaasneb üldine enesetunde halvenemine või palavik. Neil patsientidel tuleb määrata kreatiinkinaasi sisaldus veres. Ravi rosuvastatiiniga tuleb katkestada, kui kreatiinkinaasi tase on oluliselt tõusnud (> 5 korra üle normi ülemise piiri) või kui lihasnähud on rasked ja põhjustavad igapäevaseid vaevusi (seda ka juhul, kui kreatiinkinaasi sisaldus on < 5 korra üle normi ülemise piiri). Lihasnähtude kadumisel ja kreatiinkinaasi väärtuste normaliseerumisel tuleb Roxardio või mõne muu HMG-CoA reduktaasi inhibiitori kasutamise taasalustamine kõne alla vaid kõige väiksemas võimalikus annuses koos regulaarse jälgimisega. Kaebusteta patsientide kreatiinkinaasi väärtuste rutiinne jälgimine ei ole vajalik. Väga harva on kirjeldatud immuunvahendatud nekrotiseeriva müopaatia juhte statiinidega (sh rosuvastatiiniga) ravi ajal või pärast seda. Immuunvahendatud nekrotiseerivat müopaatiat iseloomustab kliiniliselt proksimaalsete lihaste nõrkus ning kreatiinkinaasi taseme tõus seerumis, mis püsib statiini ravi lõpetamisest hoolimata.

Rosuvastatiiniga läbi viidud kliinilistes uuringutes, kus seda väikesele arvule patsientidele manustati koos teiste ravimitega, ei ilmnenud tugevnenud toimet skeletilihastele. Siiski on täheldatud müosiidi ja müopaatia juhtude sagemist patsientidel, kes kasutasid teisi HMGCoA reduktaasi inhibiitoreid koos fibraatide, sh gemfibrosiili, tsüklosporiini, nikotiinhappe, asooli tüüpi seenevastaste preparaatide, proteaasi inhibiitorite ja makroliidantibiootikumidega. Gemfibrosiili kasutamisel koos mõnede HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb oht müopaatia tekkeks, mistõttu ei ole nende ravimite samaaegne kasutamine soovitatav. Enne Roxardio kombineerimist fibraatide või niatsiiniga, tuleb hoolikalt kaaluda lipiidide plasmakontsentratsioonide täiendavast langusest saadava kasu ja selliste kombinatsioonide võimalike riskide vahekorda. Samal ajal fibraatide kasutamisega on vastunäidustatud rosuvastatiini manustamine annuses 40 mg (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Rosuvastatiini ei tohi samaaegselt manustada koos fusidiinhappe süsteemsete preparaatidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappega. Kui patsiendil on vajalik süsteemse fusidiinhappe kasutamine, tuleb kogu fusidiinhappe ravi ajaks ravi statiinidega lõpetada.

Fusidiinhappe ja statiinide kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rbdmüolüüsi juhtumitest (sh ka mõned surmajuhtumid) (vt lõik 4.5). Patsienti tuleb teavitada, et mis tahes lihaskrambid, -valu või -helluse sümptomite tekkimisel, tuleb kohe pöörduda arsti poole.

Statiini ravi võib uuesti alustada 7 päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist.

Erandjuhtudel, kui on vajalik pikaajaline fusidiinhappe manustamine (nt raskete infektsioonide ravis), tuleb rosuvastatiini ja fusidiinhappe samaaegset manustamist kaaluda iga juhtumi puhul eraldi ja hoolika meditsiinilise jälgimise all.

Roxardio't ei tohi kasutada ühelgi patsiendil, kellel on äge tõsine seisund, mis võib viidata müopaatialle või mis võiks kuidagi soodustada rbdmüolüüsi järgse sekundaarse neerupuudulikkuse väljakujunemist (nt sepsis, hüpotensioon, suurem kirurgiline operatsioon, trauma, tõsine metaboolne, endokriinne ja elektrolüütide tasakaalu häire, kontrollimatud krambid).

#### Toime maksale

Nagu teisi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid, tuleb Roxardio't kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

Enne ja 3 kuud pärast ravi alustamist Roxardio'ga on soovitatav määrata transaminaaside aktiivsus veres. Kui transaminaaside väärtused on tõusnud normi ülemise piiriga võrreldes üle kolme korra, tuleb Roxardio annust vähendada või selle manustamine lõpetada. Turuletulekujärgselt on rasketest maksaga seotud kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside väärtuste tõus) teatamise sagedus 40 mg annuse kasutamisel suurem.

Hüpotüreoidismist või nefrootilisest sündroomist tingitud sekundaarse hüperkolesteroleemiaga patsientidel tuleb enne Roxardio kasutamise alustamist allutada põhihaigus ravile.

#### Rass

Farmakokineetika uuringud on näidanud ravimi suuremat ekspositsiooni aasia rassi patsientidel võrreldes kaukaasia rassi patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

#### Proteaasi inhibiitorid

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt rosuvastatiini ja erinevaid proteaasi inhibiitoreid kombinatsioonis ritonaviiriga, on täheldatud rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Kaaluda tuleb nii rosuvastatiini lipiidide taset langetavast toimest saadavat kasu proteaasi inhibiitoreid kasutavatel HIV patsientidel kui ka rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni võimalikku suurenemist, kui proteaasi inhibiitoritega ravitavatel patsientidel alustatakse ravi rosuvastatiiniga või annuse tiitrimise ajal. Samaaegne kasutamine koos teatud proteaasi inhibiitoritega ei ole soovitatav, välja arvatud rosuvastatiini annuse kohandamise korral (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinidega seoses, eelkõige pikaajalise ravi korral, on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse juhte (vt lõik 4.8). Haigusele võivad muuhulgas viidata düspnoe, mitteproduktiivne köha ning üldseisundi halvenemine (nõrkus, kehakaalu langus ja palavik). Kui patsiendil kahtlustatakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb statiini ravi lõpetada.

#### Diabeet

Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinid kui ravimklass tõstavad vere glükoositaset ning mõningatel patsientidel, kellel on suur oht diabeedi tekkeks, võib tekkida hüperglükeemia tase, kus on vajalik diabeedi ravi. Samas kaalub selle riski üles statiinide kasutamisest saadav vaskulaarsete riskide vähenemine, mistõttu see ei tohiks olla statiini ravi lõpetamise põhjuseks. Riskigrupi patsiente (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, tõusnud triglütseriidid, kõrge vererõhk) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt vastavalt kehtivatele kohalikele ravijuhenditele.

JUPITER uuringus oli teatatud suhkurtõve üldine sagedus rosuvastatiini rühmas 2,8% ja platseebo rühmas 2,3%, peamiselt patsientidel, kelle tühja kõhu vere glükoosisisaldus oli vahemikus 5,6 kuni 6,9 mmol/l.

#### Lapsed

Kasvu (pikkuse), kehakaalu, KMI (kehamassi indeks) ning sugulise küpsuse sekundaarsete tunnuste Tanneri staadiumeid on 6- kuni 17-aastastel rosuvastatiini võtvatel lastel jälgitud vaid kaheaastase perioodi vältel. Pärast kaheaastast uuringuravimi võtmist ei täheldatud mõju kasvule, kehakaalule, KMI'le ega sugulisele küpsusele (vt lõik 5.1).

Kliinilises uuringus rosuvastatiini kasutamisel 52 nädala vältel täheldati lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10x normi ülemisest piirist ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgseid lihaskaebusi (vt lõik 4.8).

#### Erihoiatused abiainetete kohta

Roxardio sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Samaaegselt manustatud ravimite toime rosuvastatiinile

*Transportvalkude inhibiitorid:* rosuvastatiin on teatud transportvalkude (sh maksa sisenemise transportvalk OATP1B1 ja intratsellulaarsest ruumist ekstratsellulaarsesse ruumi toimuva transpordi (*efflux*) eest vastutav BCRP) substraat. Rosuvastatiini samaaegne kasutamine koos neid transportvalke inhibeerivate ravimitega võib anda tulemuseks rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni ja müopaatia riski tõusu (vt tabel 1 ja lõigud 4.2, 4.4).

**Tsüklosporiin:** rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsüklosporiiniga suurenes rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni kõveraallane pindala (AUC) ligi seitse korda võrreldes tervetel vabatahtlikel täheldatud väärtusega (vt tabel 1). Roxardio on vastunäidustatud patsientidele, kes samaaegselt kasutavad tsüklosporiini (vt lõik 4.3). Samaaegne manustamine ei põhjustanud muutusi tsüklosporiini plasmakontsentratsioonis.

**Proteaasi inhibiitorid:** samaaegne proteaasi inhibiitorite kasutamine võib oluliselt suurendada rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni, kuigi selle koostoime täpne mehhanism on teadmata (vt tabel 1). Näiteks farmakokineetilises uuringus ilmnis, et 10 mg rosuvastatiini ning kahe proteaasi inhibiitori (300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri) kombineeritud preparaadi samaaegsel manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenesid rosuvastatiini AUC ja  $C_{max}$  vastavalt ligikaudu kolm ning seitse korda. Roxardio ja mõnede proteaasi inhibiitorite kombineerimist võib kaaluda pärast Roxardio annuse korrigeerimise hoolikat kaalumist, mis lähtub rosuvastatiini eeldatavast ekspositsiooni tõusust (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5, tabel 1).

**Gemfibrosiil ja teised lipiididesisaldust vähendavad ravimid:** rosuvastatiini ja gemfibrosiili samaaegsel manustamisel suurenesid rosuvastatiini  $C_{max}$  ja AUC kaks korda (vt lõik 4.4).

Koostoimete uurimiseks läbiviidud kliiniliste uuringute alusel ei ole fenofibraadiga koosmanustamisel põhjust eeldada oluliste farmakokineetiliste koostoimete teket, kuid farmakodünaamilised koostoimed võivad siiski ilmned. Gemfibrosiili, fenofibraadi, teiste fibraatide ja lipiididesisaldust vähendavas annuses ( $\geq 1$  g ööpäevas) manustatud niatsiini (nikotiinhape) kasutamisel samal ajal HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkeoht, sest nimetatud ravimid võivad põhjustada müopaatiat ka eraldi manustatuna. Rosuvastatiini manustamine annuses 40 mg on vastunäidustatud fibraatide samaaegsel kasutamisel (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Antud patsiendid peavad alustama ravi algannusega 5 mg.

**Esetimiib:** 10 mg rosuvastatiini ja 10 mg esetimiibi samaaegne kasutamine viis rosuvastatiini AUC 1,2-kordse tõusuni hüperkolesteroleemiaga isikutel (vt tabel 1). Ei saa välistada farmakodünaamilist koostoimet Roxardio ja esetimiibi vahel ning sellega seotud kõrvaltoimeid (vt lõik 4.4).

**Antatsiidid:** rosuvastatiini samaaegne manustamine alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidi suspensioonidega põhjustas rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni vähenemise ligikaudu 50% võrra. See toime vähenes, kui antatsiidi manustati 2 tundi pärast rosuvastatiini. Nimetatud koostoime kliinilist tähtsust ei ole uuritud.

**Erütromütsiin:** rosuvastatiini samaaegsel manustamisel koos erütromütsiiniga vähenes rosuvastatiini AUC 20% ja  $C_{max}$  30%. Selle koostoime aluseks võib olla erütromütsiini põhjustatud soolemotoorika elavnemine.

**Tsütokroom P450 ensüümid:** *in vitro* ja *in vivo* uuringute tulemuste kohaselt ei indutseeri ega inhibeeri rosuvastatiin tsütokroom P450 isoensüüme. Pealegi on rosuvastatiin nendele isoensüümidele halb substraat. Seetõttu ei ole oodata tsütokroom P450 vahendatud metabolismi kaudu tekkivaid koostoimeid. Rosuvastatiinil ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid ei CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitori flukonasooli ega CYP2A6 ja CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga.

**Koostoimed, mille puhul on vajalik rosuvastatiini annuse kohandamine (vt ka tabel 1):** kui Roxardiot on vaja kasutada koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt suurendavad rosuvastatiini ekspositsiooni, tuleb Roxardio annuseid kohandada. Roxardio algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, kui oodatav ekspositsiooni (AUC) tõus on ligikaudu kahekordne või suurem. Roxardio maksimaalset ööpäevast annust tuleb kohandada nii, et oodatav rosuvastatiini ekspositsioon ei ületaks Roxardio 40 mg ööpäevase annuse kasutamisel saavutatavat, ilma teiste ravimite mõjuta, näiteks Roxardio 20 mg annus koos gemfibrosiiliga (1,9-kordne tõus) ja Roxardio 10 mg annus koos atasanaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga (3,1-kordne tõus).

**Tabel 1. Samaaegselt manustatud ravimite mõju rosuvastatiini ekspositsioonile (AUC; kahanevas järjekorras), andmed avaldatud kliinilistest uuringutest**

| Koostoimet omava ravimi annustamisskeem  | Rosuvastatiini annustamisskeem    | Rosuvastatiini AUC muutus* |
|--|-----------------------------------|----------------------------|
| Tsüklosporiin 75...200 mg kaks korda ööpäevas, 6 kuud  | 10 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva | 7,1-kordne ↑ _             |
| Regorafeniib 160 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva  | 5 mg, ühekordne annus             | 3,8-kordne ↑               |
| Atasnaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva   | 10 mg, ühekordne annus            | 3,1-kordne ↑               |
| Simepreviir 150 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva  | 10 mg, ühekordne annus            | 2,8-kordne ↑               |
| Velpatasviir 100 mg üks kord ööpäevas  | 10 mg, ühekordne annus            | 2,7-kordne ↑               |
| Ombitasviir 25 mg/paritapreviir 150 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas/dasabuviir 400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva | 5 mg, ühekordne annus             | 2,6-kordne ↑               |
| Grasopreviir 200 mg/elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva  | 10 mg, ühekordne annus            | 2,3-kordne ↑               |
| Glekapreviir 400 mg/pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva  | 5 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva   | 2,2-kordne ↑               |
| Lopinaviir 400 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 17 päeva  | 20 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva  | 2,1-kordne ↑               |
| Klopidogreel algannus 300 mg, mille jägneb 75 mg 24-tunni järel  | 20 mg, ühekordne annus            | 2-kordne ↑                 |
| Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva   | 80 mg, ühekordne annus            | 1,9-kordne ↑               |
| Eltrombopaag 75 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva  | 10 mg, ühekordne annus            | 1,6-kordne ↑               |
| Darunaviir 600 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva   | 10 mg, üks kord ööpäevas, 7 päeva | 1,5-kordne ↑               |
| Tipranaviir 500 mg/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 11 päeva   | 10 mg, ühekordne annus            | 1,4-kordne ↑               |
| Dronedaroon 400 mg kaks korda ööpäevas   | Andmed puuduvad                   | 1,4-kordne ↑               |
| Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva   | 10 mg, ühekordne annus            | **1,4-kordne ↑             |
| Esetimiib 10 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva  | 10 mg üks kord ööpäevas,          | **1,2-kordne ↑             |
| Fosamprenaviir 700 mg/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva   | 10 mg, ühekordne annus            | ↔                          |
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 päeva  | 40 mg, 7 päeva                    | ↔                          |
| Silümarin 140 mg kolm korda ööpäevas, 5 päeva  | 10 mg, ühekordne annus            | ↔                          |
| Fenofibraat 67 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva   | 10 mg, 7 päeva                    | ↔                          |
| Rifampiin 450 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva  | 20 mg, ühekordne annus            | ↔                          |
| Ketokonasool 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva   | 80 mg, ühekordne annus            | ↔                          |
| Flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 11 päeva   | 80 mg, ühekordne annus            | ↔                          |
| Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva  | 80 mg, ühekordne annus            | 20% ↓                      |



|   |                        |       |
|---|------------------------|-------|
| Baikaliin 50 mg kolm korda ööpäevas, 14 päeva   | 20 mg, ühekordne annus | 47% ↓ |
| <p>*x-kordse muutusena esitatud andmed näitavad lihtsat suhet koosmanustamisel ja ainult rosuvastatiini manustamisel saadud vastavate väärtuste vahel. Andmed, mis on esitatud muutusena %-des, näitavad protsentuaalset erinevust rosuvastatiini monoterapia puhul saadud vastavast väärtusest.</p> <p>Tõus on märgitud kui “↑”, muutuseta kui “↔”, langus kui “↓”.</p> <p>**Mitmed koostoimeuuringud on läbi viidud rosuvastatiini erinevate annustega, tabelis on toodud</p> |                        |       |

#### Rosuvastatiini toime samaaegselt kasutatavatele ravimitele

**K-vitamiini antagonistid:** samaaegselt K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või muud kumariini tüüpi antikoagulandid) kasutataval patsientidel võib Roxardio, nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, kasutamise alustamisel või annuse suurendamisel tekkida INR-i (*International Normalised Ratio*) väärtuste tõus. Roxardio-ravi katkestamisel või annuse vähendamisel võivad INR-i väärtused langeda. Sellistel juhtudel on vajalik INR-i väärtuste vastav jälgimine.

**Suukaudsed rasestumisvastased ravimid/hormoonasendusravi:** rosuvastatiini kasutamisel samal ajal koos suukaudse rasestumisvastase ravimiga suurenes etüüülöstradioli ja norgestreeli AUC vastavalt 26% ja 34%. Seda plasmakontsentratsiooni suurenemist tuleb silmas pidada suukaudse rasestumisvastase preparaadi annuse valikul. Rosuvastatiini ja hormoonasendusravi samaaegse kasutamisega kaasnevaid farmakokineetilisi andmeid ei ole ja seetõttu ei saa sarnast toimet välistada. Sealjuures on suur hulk kliinilistes uuringutes osalenud naispatsiente neid ravimeid samal ajal kasutanud ja hästi talunud.

#### **Teised ravimid:**

**Digoksiin:** koostoimete uurimiseks läbiviidud kliiniliste uuringute alusel ei ole põhjust eeldada kliiniliselt oluliste koostoimete teket digoksiiniga.

**Fusidiinhape:** süsteemse fusidiinhappe ja satiinide samaaegsel manustamisel võib suureneha müopaatia, sh rbdomüolüüsi, risk. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline, farmakokineetiline või mõlemad) ei ole veel teada. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rbdomüolüüsist (sh mõned surmaga lõppenud juhud).

Kui ravi süsteemse fusidiinhappega on vajalik, tuleb kogu fusidiinhappega ravi ajaks ravi rosuvastatiiniga katkestada. **Vt ka lõik 4.4.**

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete ulatus lastel on teadmata.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Roxardio on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilses eas naised peavad kasutama sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Et kolesterool ja teised kolesterooli biosünteesil moodustuvad ühendid on loote arenguks hädavajalikud, kaalub HMG-CoA reduktaasi pärssimisest tingitud oht üles rasedusaegse kasutamise võimaliku kasu. Loomkatsed on näidanud rosuvastatiini mõningast kahjustavat toimet lootele (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub rosuvastatiini kasutamise ajal, tuleb ravi kohe lõpetada.

Rosuvastatiin eritub rottide piima. Andmed rosuvastatiini eritumise kohta inimese rinnapiima puuduvad (vt lõik 4.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringuid Roxardio mõju kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Tuginedes ravimi farmakodünaamilistele omadustele, ei ole alust eeldada, et Roxardio mõjutaks neid võimeid. Siiski tuleb silmas pidada, et ravi ajal võib tekkida pearinglus, millega tuleb autojuhtimisel või masinate käsitlemisel arvestada.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Roxardio puhul täheldatud kõrvaltoimed on üldjuhul kerged ning mööduvad. Kontrollitud kliinilistes uuringutes katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi rosuvastatiiniga vähem kui 4% patsientidest.

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevas tabelis on toodud rosuvastatiini kõrvaltoimete profiil, mis põhineb kliiniliste uuringute ja ulatuslikel turuletulekujärgse kogemuse käigus saadud andmetel. Allpool on kõrvaltoimed ära toodud organsüsteemi klassi (*system organ class*, SOC) ja esinemissageduse kaupa.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on defineeritud järgmiselt:

väga sage ( $\geq 1/10$ );

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ );

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ );

harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ );

väga harv ( $< 1/10\ 000$ );

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 2. Kõrvaltoimed, mis põhinevad kliiniliste uuringute andmetel ja turuletulekujärgsel kogemusel**

| Organsüsteemi klass                                     | Sage                                 | Aeg-ajalt | Harv                                     | Väga harv                     | Teadmata  |
|---|--------------------------------------|-----------|--|-------------------------------|---|
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>                     |                                      |           | Trombotsütopeenia                        |                               |   |
| <i>Immuunsüsteemi häired</i>                            |                                      |           | Ülitundlikkus-reaktsioonid, sh angioödem |                               |   |
| <i>Endokriinsüsteemi häired</i>                         | Suhkurtõbi <sup>1</sup>              |           |  |                               |   |
| <i>Psühhiaatrilised häired</i>                          |                                      |           |  |                               | Depressioon   |
| <i>Närvisüsteemi häired</i>                             | Peavalu<br>Pearinglus                |           |  | Polüneuropaatia<br>Mälukaotus | Perifeerne neuropaatia<br>Unehäired (sh unetus ja hirmuunenäod) |
| <i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> |                                      |           |  |                               | Kõha<br>Düspnoe   |
| <i>Seedetrakti häired</i>                               | Kõhukinnisus<br>Iiveldus<br>Kõhuvalu |           | Pankreatiit                              |                               | Kõhulahtisus  |
| <i>Maksa ja sapiteede häired</i>                        |                                      |           | Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus    | Ikterus<br>Hepatiit           |   |

|  |           |                                |   |              |   |
|--|-----------|--------------------------------|---|--------------|---|
| <i>Naha ja nahaaluskoekahjustused</i>  |           | Sügelus<br>Lööve<br>Urtikaaria |   |              | Stevensi-Johnsoni sündroom  |
| <i>Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused</i>   | Lihasvalu |                                | Müopaatia (sh müosiit)<br>Rabdomüolüüs<br>Luupuse-sarnane sündroom<br>Lihasrebend | Liigesvalu   | Immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia<br>Kõõluste kahjustused, mõnikord tüsistunud rebendiga |
| <i>Neerude ja kuseteede häired</i>   |           |                                |   | Hematuuria   |   |
| <i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>   |           |                                |   | Günekomastia |   |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>   | Asteenia  |                                |   |              | Tursed  |
| <sup>1</sup> Esinemissagedus sõltub riskifaktorite (tühja kõhu vere glükoosiväärtus $\geq 5,6$ mmol/l, KMI 30 kg/m <sup>2</sup> , triglütseriidide taseme tõus, hüpertensioon anamneesis) olemasolust või puudumisest. |           |                                |   |              |   |

Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul, on ka rosuvastatiini kasutamisel kõrvaltoimete esinemissagedus annusest sõltuv.

Toime neerudele: Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on kiirmeetodil määrates täheldatud peamiselt tubulaarset päritolu proteiinuuriat. Valgusisalduse suurenemist uriinis (negatiivsest või jälgedest positiivseks ++ või enam) esines 10 mg ja 20 mg rosuvastatiini kasutamisel mingil raviperioodil alla 1%-l patsientidest ja 40 mg rosuvastatiini kasutamisel ligikaudu 3%-l patsientidest. Rosuvastatiini kasutamisel annuses 20 mg saenes vähesel määral nihe negatiivsest leiuks positiivseks (+). Enamikel juhtudest taandub või kaob proteiinuuria iseenesest ravi jätkamisel. Kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse andmetest lähtub, et proteiinuuria ja ägeda või süveneva neeruhaiguse vahel ei ole põhjuslikku seost.

Rosuvastatiiniga ravitud patsientidel on täheldatud hematuuriat, aga kliiniliste uuringute andmetest lähtuvalt on selle esinemissagedus väike.

Toime skeletilihastele: Rosuvastatiini kasutamise ajal on patsientidel täheldatud toimet skeletilihastele, näiteks müalgiat, müopaatiaid (sealhulgas müosiit) ja harva rabdomüolüüsi koos ägeda neerupuudulikkusega või ilma. Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud kõikide annuste kasutamisel, sagedamini aga siis, kui annus on olnud > 20 mg.

Rosuvastatiini kasutataval patsientidel on täheldatud annusest sõltuvat kreatiinkinaasi sisalduse suurenemist veres. Üldjuhul oli tegemist kerge, sümptomiteta kulgeva ja mööduva kõrvaltoimega. Ravi rosuvastatiiniga tuleb katkestada, kui kreatiinkinaasi sisaldus on oluliselt suurenenud (üle viie korra üle normi ülemise piiri) (vt lõik 4.4).

Toime maksale: Nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisel, on väikesel arvul rosuvastatiini kasutavatest patsientidest täheldatud annusest sõltuvat maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist; enamik juhte on olnud kerged, asümptomaatilised ja mööduva iseloomuga.

Mõnede statiinidega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- Seksuaalfunktsiooni langus.

- Väga harvad interstitsiaalse kopsuhaiguse juhud, eelkõige pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

Rabdomüolüüsist ja neerude ning maksaga seotud tõsistest kõrvaltoimetest (peamiselt maksa transaminaaside aktiivsuse tõus) teatamise sagedus on 40 mg annuse kasutamisel suurem.

#### Lapsed

52-nädalases kliinilises uuringus oli lastel ja noorukitel täiskasvanutest sagedamini kreatiinkinaasi tõusu >10x normi ülemisest piirist ning treeningu või kehalise koormuse tõusu järgselt tekkinud lihaskaebusi (vt lõik 4.4). Muus osas oli rosuvastatiini ohutuse profiil lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Rosuvastatiini üleannustamise korral ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral võtta tarvitusele elutähtsaid funktsioone toetavad meetmed. Jälgida tuleb maksafunktsiooni ja kreatiinkinaasi väärtusi. Hemodialüüsist ei ole tõenäoliselt kasu.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid, ATC-kood: C10AA07

#### Toimemehhanism

Rosuvastatiin on selektiivne ja konkureeriva iseloomuga HMG-CoA reduktaasi inhibiitor. HMG-CoA on kolesterooli sünteesis olulisim ensüüm, mis konverteerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül koensüüm A mevalonaadiks, kolesterooli eellaseks. Rosuvastatiini vere kolesteroolisisaldust vähendava toime peamine koht on maks.

Rosuvastatiini toimel suureneb maksarakkude pinnal LDL-retseptorite arv, mille toimel suureneb maksa jõudva LDL-i hulk ja katabolism. Rosuvastatiin pärsib ka VLDL-sünteesi maksas, vähendades seeläbi veres ringlevate VLDL-i ja LDL-i osakeste üldarvu.

#### Farmakodünaamilised toimed

Rosuvastatiin langetab kõrgeenenud LDL-kolesterooli, üldkolesterooli ja triglütseriidide sisaldust ning suurendab HDL-kolesterooli sisaldust veres. Samuti vähendab rosuvastatiin ApoB, mitteHDL-kolesterooli, VLDL-kolesterooli, VLDL-TG ja suurendab ApoA-I (vt tabel 3) sisaldust veres. Rosuvastatiini toimel vähenevad ka LDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli, üldkolesterooli/HDL-kolesterooli, mitteHDL-kolesterooli/HDL-kolesterooli ja ApoB/ApoA-I suhtarvud.

Tabel 3. Annusest sõltuv toime esmase hüperkolesteroleemiaga (tüüp IIa ja IIb) patsientidel (kohandatud keskmine muutus protsentides võrreldes lähteandmetega).

| Annus     | N  | LDL-C | Üld-C | HDL-C | TG  | mitte-HDL-C | ApoB | ApoA-I |
|-----------|----|-------|-------|-------|-----|-------------|------|--------|
| Platseebo | 13 | -7    | -5    | 3     | -3  | -7          | -3   | 0      |
| 5 mg      | 17 | -45   | -33   | 13    | -35 | -44         | -38  | 4      |

|       |    |     |     |    |     |     |     |   |
|-------|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|---|
| 10 mg | 17 | -52 | -36 | 14 | -10 | -48 | -42 | 4 |
| 20 mg | 17 | -55 | -40 | 8  | -23 | -51 | -46 | 5 |
| 40 mg | 18 | -63 | -46 | 10 | -28 | -60 | -54 | 0 |

Terapeutiline toime ilmneb 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist ja 90% maksimaalsest toimest saavutatakse tavaliselt 2 nädala jooksul. Maksimaalne toime saavutatakse tavaliselt 4 nädala jooksul ja säilib pärast seda.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Rosuvastatiin on efektiivne hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel (koos kaasuva hüpertriglütserideemiaga kui ka ilma) sõltumata rassist, soost või east, samuti spetsiifilistes populatsioonides, näiteks diabeedihaigeted või perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid.

Kolmanda faasi uuringute summaarsetel andmetel saavutati rosuvastatiini kasutamisel enamikel IIa ja IIb tüüpi hüperkolesteroleemiaga patsientidest (LDL-kolesterooli uuringueelne keskmine väärtus 4,8 mmol/l) Euroopa Ateroskleroosi Ühingu (*European Atherosclerosis Society*, EAS; 1988) poolt seatud ravieesmärgid: rosuvastatiini annuse 10 mg korral saavutati seatud ravieesmärgid (LDL-kolesterooli sisaldus veres < 3 mmol/l) ligi 80%-l patsientidest.

Ühes suures uuringus 435 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil kasutati rosuvastatiini annuses 20 mg kuni 80 mg, mida tiitriti ravitoimest sõltumatult. Kõikidel annustel oli soodne toime lipiidide näitajatele ning ravi sihtmärkidele. Pärast päevaannuse tiitrimist annuseni 40 mg (12-nädalane ravi) vähenes LDL-C 53%. EAS juhtnõuadele vastavad LDL-C väärtused (<3 mmol/l) saavutati 33%-l juhtudest.

Avatud uuringus hinnati 42-l homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendil reageerimist ravile rosuvastatiini annustega 20...40 mg-ni ööpäevas. Kogu uuritavate rühmas vähenes LDL-kolesterooli kontsentratsioon keskmiselt 22%.

Väikese patsientide arvuga läbiviidud uuringutes on rosuvastatiini lisamisel fenofibraadile täheldatud aditiivset vere triglütseriidide sisaldust vähendavat toimet ja samaaegsel kasutamisel koos niatsiiniga aditiivset HDL-kolesterooli sisaldust suurendavat toimet (vt lõik 4.4).

Mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring (METEOR) hõlmas 984 südame isheemiatõve väikese riskiga (määratletud kui Framinghami risk < 10% 10 aasta jooksul) isikut vanuses 45...70 aastat, kelle keskmine LDL-kolesterooli sisaldus veres oli 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl) ja subkliiniline ateroskleroos oli diagnoositud unearterite *intima media* paksuse (*Carotid Intima Media Thickness*, CIMT) mõõtmisel. Patsiendid randomiseeriti kaheks aastaks rosuvastatiini rühma (40 mg üks kord ööpäevas) või platseebo rühma. Rosuvastatiin aeglustas platseeboga võrreldes oluliselt hinnatud 12 unearteri lokalisatsiooni maksimaalse CIMT suurenemist -0,0145 mm/aastas (95% usaldusvahemik: -0,0196, -0,0093; p < 0,0001). Rosuvastatiini rühmas oli muutus võrreldes lähteväärtusega -0,0014 mm aastas (-0,12% aastas; mitteoluline), platseebo rühmas ilmnes haiguse progresseerumine +0,0131 mm aastas (1,12% aastas; p < 0,0001). Otsest korrelatsiooni CIMT vähenemise ja kardiovaskulaarsete sündmuste vähenemise vahel ei ole leitud. Uuringus METEOR osalesid südame isheemiatõve väikese riskiga isikud ja see ei esinda rosuvastatiini 40 mg kasutavate patsientide sihtrühma. 40 mg annust võib kasutada ainult raske hüperkolesteroleemiaga haigetel, kellel on suur kardiovaskulaarne risk (vt lõik 4.2).

JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*) uuring: Rosuvastatiini interventsionaalses uuringus (JUPITER) hinnati rosuvastatiini mõju tõsiste ateroskleroosilise kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemusele 17802 mehel (≥50 aastased) ja naisel (≥60 aastased).

Uuringus osalejad randomiseeriti rühmadesse, kus võeti platseebot (n=8901) või 20 mg rosuvastatiini (n=8901) üks kord ööpäevas ning osalejaid jälgiti keskmiselt 2 aastat.

LDL-kolesterooli kontsentratsioon vähenes rosuvastatiini rühmas platseeboga võrreldes 45% ( $p < 0,001$ ).

Kõrge riskiga patsientide alarühma (Framingham riskiskoor uuringu alguses  $>20\%$ ; 1558 patsienti) *post-hoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini manustamisel kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud lõpptulemus ( $p=0,028$ ) märkimisväärselt enam kui platseebo võtjatel. Absoluutne riski langus sündmuste sageduse osas 1000 patsiendi-aasta kohta oli 8,8. Selles kõrge riski rühmas oli üldine suremus sama ( $p=0,193$ ). Kõrge riskiga patsientide alarühma (SCORE riskiskoor uuringu alguses  $\geq 5\%$ ; 9302 patsienti, sh üle 65-aastased) *post-hoc* analüüsi järgi vähenes rosuvastatiini kardiovaskulaarse surma, insuldi ning müokardiinfarkti kombineeritud lõpptulemus märkimisväärselt ( $p=0,0003$ ), kui võrrelda platseeboga. Absoluutne riski langus sündmuste sageduse osas 1000 patsiendi-aasta kohta oli 5,1. Selles kõrge riski rühmas oli üldine suremus sama ( $p=0,076$ ).

JUPITER uuringus katkestas ravimi kõrvaltoimete tõttu 6,6% rosuvastatiini ning 6,2% platseebo rühma patsienti. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mille tõttu ravi katkestati, olid: müalgia (0,3% rosuvastatiin, 0,2% platseebo), kõhuvalu (0,03% rosuvastatiin, 0,02% platseebo) ja nahalööve (0,02% rosuvastatiin, 0,03% platseebo). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida oli platseeboga sama palju või sagedamini, olid kuseteede infektsioonid (8,7% rosuvastatiin, 8,6% platseebo), nasofarüingiid (7,6% rosuvastatiin, 7,2% platseebo), seljavalu (7,6% rosuvastatiin, 6,9% platseebo) ja müalgia (7,6% rosuvastatiin, 6,6% platseebo).

### Lapsed

Topeltpimedas, randomiseeritud, mitmekeskuselises, platseebokontrollitud 12-nädalases uuringus (n=176, 97 poisslast ja 79 tütarlast), millele järgnes 40-nädalane (n=173, 96 poisslast ja 77 tütarlast) avatud rosuvastatiini annuse tiitrimise faas, said 10...17-aastased heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid (Tanneri staadium II...V, tüdrukutel esimesest menstruatsioonist möödunud vähemalt üks aasta) rosuvastatiini 5, 10 või 20 mg või platseebot üks kord ööpäevas 12 nädalat ning seejärel said kõik rosuvastatiini üks kord ööpäevas 40 nädalat. Uuringusse sisenemisel oli ligikaudu 30% patsientidest vanuses 10...13 aastat ja ligikaudu 17%, 18%, 40% ja 25% olid vastavalt Tanneri staadiumi järgi II, III, IV ja V.

LDL-C vähenes 38,3%, 44,6% ja 50,0% vastavalt rosuvastatiini annuste 5, 10 ja 20 mg puhul, platseebo näitaja oli võrdluseks 0,7%.

40-nädalas lõpuks oli avatud, eesmärk-annuseni tiitritud uuringus, annustega kuni 20 mg üks kord ööpäevas saavutatud 70 patsiendil 173-st (40,5%) eesmärgiks olnud LDL-C väärtus alla 2,8 mmol/l.

Pärast 52-nädalast uuringuravi ei täheldatud mõju kasvule, kehakaalule, KMI'le ega sugulisele küpsusele (vt lõik 4.4). See uuring (n=176) ei ole sobiv harvaesinevate ravimi kõrvaltoimete võrdluseks.

Rosuvastatiini uuriti ka 2-aastases annuse tiitrimise avatud uuringus 198-l heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga 6...17-aastasel lapsel (88 meessoost ja 110 naissoost, Tanneri staadium  $< II...V$ ). Kõikide patsientide algannus oli 5 mg rosuvastatiini üks kord ööpäevas. 6...9-aastastel patsientidel (n = 64) tiitriti maksimaalseks annuseks 10 mg üks kord ööpäevas ja 10...17-aastastel patsientidel (n = 134) tiitriti maksimaalseks annuseks 20 mg üks kord ööpäevas.

24-kuulise ravi järel rosuvastatiiniga oli keskmine protsendiline vähimruutude vähenemine algväärtusest LDL-C korral  $-43\%$  (algväärtus 236 mg/dl, 24. kuul 133 mg/dl). Keskmine protsendiline vähimruutude vähenemine algväärtusest LDL-C korral oli vastavalt vanuserühmadele 6...< 10-aastastel  $-43\%$  (algväärtus 234 mg/dl, 24. kuul 124 mg/dl), 10...< 14-aastastel  $-45\%$  (algväärtus

234 mg/dl, 24. kuul 124 mg/dl) ja 14...< 18-aastastel –35% (algväärtus 241 mg/dl, 24. kuul 153 mg/dl).

5 mg, 10 mg ja 20 mg rosuvastatiini annused olid statistiliselt oluliselt erinevad algväärtusest ka teiste lipiidide ja lipoproteiinide muutujates: HDL-C, TC, mitte-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, mitte-HDL-C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Need muutused olid kõik parema lipiidvastuse suunas ja säilisid üle 2 aasta.

24-kuulise ravi järel ei esinenud toimeid kasvule, kehakaalule, KMI-le ega seksuaalsele küpsusele (vt lõik 4.4).

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama rosuvastatiiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ja primaarse kombineeritud (segatüüpi) düslipideemia ravi ning kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamise korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub ligikaudu 5 tundi pärast rosuvastatiini suukaudset manustamist. Absoluutne biosaadavus on 20%.

### Jaotumine

Rosuvastatiin haaratakse ulatuslikult maksakoosse, kus toimub peamine kolesterooli süntees ja LDL-kolesterooli eraldamine ringlevast verest. Rosuvastatiini jaotusruumala on ligikaudu 134 l. Rosuvastatiin seondub ligikaudu 90% ulatuses plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

### Biotransformatsioon

Rosuvastatiinist metaboliseerub vaid ligikaudu 10%. *In vitro* inimese hepatotsüütidega läbi viidud metabolismiuuringute tulemused viitavad sellele, et rosuvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 (CYP450) isoensüümide vahendusel vaid vähesel määral. Peamiselt osales rosuvastatiini metabolismis vaid CYP2C9 isoensüüm, kusjuures CYP2C14, CYP3A4 ja CYP2D6 mängisid vähemolulisemat osa. Peamised metaboliidid on *N*-desmetüül- ja laktoonvormid. *N*-desmetüülmetaboliidi efektiivsus moodustab vähem kui 50% rosuvastatiini omast, kusjuures laktoonmetaboliiti peetakse kliiniliselt mitteaktiivseks. Üle 90% süsteemsest HMG CoA reduktaasi pärssimisest põhjustas rosuvastatiin.

### Eritumine

Ligikaudu 90% rosuvastatiinist eritub muutumatul kujul (kas imendunud või mitteimendunud toimeainena) väljahäitega, ülejäänud eritub uriiniga. Muutumatuult eritub uriiniga ligikaudu 5% manustatud ravimist. Rosuvastatiini eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 19 tundi. Annuse suurenedes poolväärtusaeg ei pikene. Plasmakliirensi geomeetriline keskmine on ligikaudu 50 l/h (variatsioonikoeffitsient 21,7%). Nagu teistel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritel, jõuab toimeaine maksa rakumembraani transportvalgu OATP-C vahendusel. See transportvalk etendab olulist osa ka rosuvastatiini hepaatilises eliminatsioonis.

### Lineaarsus

Rosuvastatiini süsteemne ekspositsioon suureneb koos manustatud annusega. Ravimi mitmekordsel annustamisel ööpäevas selle farmakokineetilised omadused ei muutu.

### Patsientide eripopulatsioonid

#### *Vanus ja sugu*

Vanusel ja sool ei ole kliiniliselt olulist mõju rosuvastatiini farmakokineetikale. Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga laste ja noorukite puhul näib, et ekspositsioon on samasugune või väiksem kui düslipideemiaga täiskasvanutel (vt allpool „Lapsed“).

### *Rass*

Farmakokineetika uuringud on näidanud keskmise AUC ja  $C_{\max}$ -i ligikaudu kahekordset suurenemist aasia päritolu indiviididel (jaapanlased, hiinlased, filipiinlased, vietnamlased ja korealased) võrreldes kaukaasia rassiga. Aasia-India päritolu isikutel on keskmine AUC ja  $C_{\max}$  ligikaudu 1,3 korda suuremad. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas kliiniliselt mitteolulist erinevust kaukaasia rassi ja mustanahaliste farmakokineetikas.

### *Neerukahjustus*

Erinevas raskusastmes neerukahjustusega patsientidel läbiviidud uuringus ei olnud kerge kuni keskmise raskusega neeruhaigusel mõju rosuvastatiini või selle *N*-desmetüülmetaboliidi kontsentratsioonile vereplasmas. Raske neerukahjustusega isikutel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) oli rosuvastatiini plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlikega võrreldes 3 korda suurenenud ja *N*-desmetüülmetaboliidi plasmakontsentratsioon 9 korda suurenenud. Hemodialüüsravi saavatel patsientidel ületas ravimi püsikontsentratsiooni staadiumi plasmakontsentratsioon tervete vabatahtlike oma ligikaudu 50% võrra.

### *Maksakahjustus*

Erineva raskusastmega maksakahjustusega isikutel läbiviidud uuringus ei ilmnunud patsientidel Child-Pugh' skooriga 7 või alla selle rosuvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Seevastu kahel indiviidil Child-Pugh' skooriga 8 ja 9 täheldati madalama Child-Pugh' skooriga isikutega võrreldes vähemalt kahekordset süsteemse ekspositsiooni suurenemist. Rosuvastatiini kasutamise kogemused patsientidel, kelle Child-Pugh' skoor on rohkem kui 9 punkti, seni puuduvad.

### *Geneetilised polümorfismid*

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sh rosuvastatiini, eliminatsiooniks on vaja transportvalke OATP1B1 ja BCRP. SLCO1B1 (OATP1B1) ja/või ABCG2 (BCRP) geneetilise polümorfismiga patsientidel on risk rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusule. SLCO1B1 c.521CC ja ABCG2 c.421AA individuaalsed polümorfismid on seotud rosuvastatiini plasmakontsentratsiooni tõusuga (AUC), võrreldes SLCO1B1 c.521TT või ABCG2 c.421CC genotüüpidega. Seda spetsiifilist genotüüpi ei ole kliinilises praktikas tuvastatud, kuid seda tüüpi teadaoleva polümorfismiga patsientidele soovitatakse kasutada Roxardio väiksemat annust.

### *Lapsed*

Kaks rosuvastatiini farmakokineetilist uuringut (manustati tablettidena) 10...17-aastastel või 6...17-aastastel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel (kokku 214 patsienti) näitasid, et lastel on ekspositsioon võrreldav täiskasvanute omaga või väiksem kui täiskasvanutel. Rosuvastatiini ekspositsioon oli 2 aasta jooksul annuse ja aja suhtes prognoositav.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Spetsiifilisi teste toime suhtes hERG-le ei ole tehtud. Kliinilistele ravimannustele lähedaste annuste manustamisel loomadele ilmned järgmised kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei täheldatud: korduvtoksilisuse uuringutes leiti tõenäoliselt rosuvastatiinist põhjustatud histopatoloogilisi muutusi maksas hiirtel ja rottidel, vähemal määral seoses toimega sapipõiele koertel, kuid mitte ahvidel. Lisaks ilmned ahvidel ja koertel rosuvastatiini suure annuste manustamisel testikulaarne toksilisus.

Reproduktiivtoksilisus ilmned rottidel; täheldati pesakonna suuruse ning kehakaalu ja järglaste elulemuse vähenemist annuste juures, mis olid toksilised ka emasloomale ning ületasid mitmeid kordi soovituslikke annuseid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**



## **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Laktoos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga  
Maisitärklis  
Talk  
Naatriumstearüülfumaraat

*Tableti kate:*

Hüpromelloos  
Mannitool (E421)  
Makrogool 6000  
Talk  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Punane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast HDPE pudeli esmakordset avamist on 100 päeva.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA-AI-PVC/AI blisterpakend: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudel koos PP korgi ja silikageelist niiskuseimajaga: 30 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Roxardio 10 mg: 689710

Roxardio 20 mg: 689610

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.05.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.06.2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2021